

Eventi avversi a prodotti erboristici e integratori vegetali: un problema emergente

■ **Gabriela Mazzanti**¹

¹ Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Ersamer", Università La Sapienza, Roma

ABSTRACT

In the last decades herbal medicine is becoming more and more popular worldwide. Due to their natural origin, herbal products are perceived as safe and are generally used as self-medication. On the contrary several adverse reactions are reported after their use: here we describe the hepatotoxicity after consumption of green tea. Toxicity of herbal preparations can arise from their chemical components, from lack of quality, but mostly is related to their incorrect use. A growing problem is represented by pharmacological interaction between herbal components and conventional drugs. The Italian Surveillance System, active in Italy from April 2002, collects spontaneous reports of suspected adverse reactions to natural health products: up to now about 350 reports have been collected. Health care professionals should have a knowledge of herbal products in order to give patients correct information about the efficacy and the safety of these products and discourage self-medication.

Keywords: herbal supplements, herbal preparations, green tea, adverse effects, phytovigilance

Adverse effects of herbal products: an emerging problem
Pratica Medica & Aspetti Legali 2009; 3(3): 125-129

■ INTRODUZIONE

L'uso di prodotti erboristici è andato costantemente aumentando negli ultimi anni in conseguenza della sempre maggiore attenzione alla salute e al benessere della persona. Tali prodotti ai fini dell'immissione in commercio si configurano come integratori alimentari, pertanto non sono richieste prove di validazione scientifica ma solo dati desunti dalla letteratura. In qualità di integratori alimentari non possono vantare proprietà curative ma solo favorevoli lo stato di benessere, salvo poi rivendicare tali proprietà mediante un'informazione "parallela"; inoltre non sono provvisti di foglietto illustrativo recante indicazioni d'uso ed eventuali avvertenze. Gli integratori vegetali possono essere acquistati in farmacia, quindi con la supervisione di personale sanitario, ma molto spesso vengono acquistati anche tramite internet o nei drugstore, sulla base di suggerimenti di co-

noscenti e familiari o di messaggi pubblicitari. Il loro impiego è quindi spesso svincolato da ogni forma di controllo medico; essi sono percepiti dagli utenti come provvisti di effetti benefici alla salute e, in quanto naturali, innocui. A fronte di questa percezione di sicurezza sono sempre più frequenti in letteratura report di eventi avversi a prodotti erboristici; di seguito si riporta un caso molto recente di epatotossicità dopo assunzione di un integratore alimentare a base di tè verde.

■ DESCRIZIONE DEL CASO

Una donna italiana di 72 anni era stata ricoverata con sintomi di ittero acuto. Gli esami di laboratorio mostravano elevati valori di bilirubina (bilirubina totale: 18 mg/dl), degli altri indici di colestasi e

di transaminasi (AST e ALT oltre 700 U/l). I marker epatici risultavano tutti negativi, come anche gli autoanticorpi anti nucleo, anti mitocondrio e anti muscolo liscio e gli anticorpi IgM per il *Cytomegalovirus* e per il virus di Epstein Barr. I valori di α_1 antitripsina e ceruloplasmina erano nel range di normalità. Gli esami strumentali eseguiti, ecografia addominale e NMR delle vie biliari, consentivano di escludere una patologia ostruttiva delle vie biliari. La biopsia epatica diagnosticava una epatite colestatica e una colangite granulomatosa.

All'anamnesi (al momento del ricovero) la paziente non presentava fattori di rischio per epatite; riferiva soltanto una lieve ipertensione arteriosa che non richiedeva trattamento farmacologico. La paziente riferiva anche che da circa tre mesi assumeva quotidianamente due integratori:

- una compressa/die di un integratore contenente 10 mg di luteina e 12 mg di vitamina E ogni compressa;
- 2 compresse/die di un integratore contenente un estratto secco acquoso di tè verde, titolato al 90% di epigallocatechina gallato nella quantità di 150 mg per ogni compressa; tale prodotto sembra venisse assunto dalla paziente dietro prescrizione del medico oculista, per trattare una forma di glaucoma.

Durante l'ospedalizzazione la donna è stata trattata con acido ursodesossicolico al dosaggio di 10 mg/kg e glutazione per via endovenosa, ottenendo una progressiva riduzione dei valori degli indici di citolisi e colestasi, che a due mesi dalla dimissione erano tornati perfettamente nella norma.

Al follow-up un anno dopo la paziente era asintomatica con indici di citolisi e colestasi epatica normali.

■ GLI ASPETTI CLINICI

La reazione epatotossica appare correlata all'uso dei due integratori; infatti la paziente non riceveva alcun trattamento farmacologico concomitante, il manifestarsi della reazione era compatibile con la durata di assunzione degli integratori, il *dechallenge* è stato positivo, e altre cause non correlate al trattamento (infezioni virali, alcolismo, ecc.) potevano essere escluse sulla base dell'anamnesi e dei risultati degli esami sierologici e strumentali. Per quanto riguarda quale dei due integratori potesse essere responsabile dell'evento avverso, sulla base di dati di letteratura la luteina si può escludere in quanto sembra priva di effetti epatotossici [1] e la vitamina E ha mostrato addirittura un effetto epatoprotettivo in diversi modelli sperimentali [2,3]. La posizione del tè verde è invece alquanto diversa.

Il tè verde è costituito dalle foglie essiccate di *Camelia sinensis* L. Kuntze (famiglia *Teaceae*), una pianta originaria del Sud e del Sud Est asiatico ma oggi ampiamente coltivata in tutto il mondo, soprattutto in regioni a clima tropicale e subtropicale. Si distingue dal tè nero, abitualmente usato come bevanda nei Paesi occidentali, chiamato anche fermentato, in quanto ottenuto sottoponendo il materiale vegetale a fermentazione prima dell'essiccamento. Il tè verde (non fermentato) si differenzia dal tè nero per l'elevato contenuto di polifenoli, in particolare di catechine: epigallocatechina gallato (EGCG), epigallocatechina (EGC), epicatechina gallato (ECG), ecc. [4], mentre il contenuto di metilxantine (caffeina, teofillina, teobromina) è simile al tè nero. Il consumo di tè verde è stato associato con una riduzione di malattie cardiovascolari, neurodegenerative e cancro [5-7], inoltre ad esso vengono attribuite proprietà antidiabetiche e antiobesità [8]; per questi motivi l'uso di tè verde come integratore alimentare è oggi ampiamente diffuso. In particolare, sulla base del presunto effetto dimagrante, negli ultimi anni sono stati commercializzati diversi integratori per il controllo del peso corporeo a base di tè verde. Purtroppo l'uso di questi preparati è stato anche associato a numerose segnalazioni di eventi avversi epatotossici [9], che hanno portato nel 2003 al ritiro dal commercio del prodotto Exolise® (Arkopharma, Carros, Francia) in seguito alla segnalazione di 13 casi di epatotossicità (www.afssaps.sante.fr). Successivamente lo stesso prodotto è stato ritirato dal mercato in Spagna a seguito di altri casi, ma, nonostante questo, altri prodotti a base di tè verde sono stati commercializzati e altri casi sono stati segnalati per un totale di 34 report. I casi segnalati finora si riferiscono per lo più a donne che lo assumevano a scopo dimagrante, sotto forma di monopreparazione o in associazione ad altri prodotti, erboristici e non. In alcuni casi l'epatotossicità poteva essere ricondotta alla contemporanea somministrazione di farmaci potenzialmente epatotossici quali paracetamolo e estroprogestinici; in un caso il prodotto era stato adulterato con nitrosufenfluramina, un analogo della fenfluramina, epatotossico, già individuato in altri prodotti dimagranti, ma nella maggior parte dei casi l'epatotossicità non poteva essere ricondotta ad altre cause, quindi il tè verde rimane il principale imputato: a sostegno di ciò va detto che in 7 casi era riportato un *rechallenge* positivo.

Per quale motivo il tè verde, un prodotto usato da millenni come bevanda, può indurre effetti tossici a livello epatico? Una spiegazione conclusiva al momento non è possibile, tuttavia sulla base di studi *in vivo* e *in vitro* è stata formulata un'ipotesi. Le proprietà benefiche del tè verde, come detto, sono attribuite alla presenza dei polifenoli, in particolare delle catechine, che sono potenti antiossidanti. Le catechine però, a concentrazioni elevate,

si comportano da pro-ossidanti formando specie reattive dell'ossigeno in grado di indurre un danno ossidativo a livello epatico [10]. Normalmente le catechine sono scarsamente assorbite dopo assunzione per via orale, tuttavia è stato dimostrato che in particolari situazioni, quali ad esempio il digiuno (una situazione che facilmente si verifica in corso di diete dimagranti) o dopo somministrazione prolungata, la loro biodisponibilità è notevolmente aumentata. Una situazione del genere è stata già descritta in letteratura a proposito del camedrio (*Teucrium chamaedrys* L.), una pianta medicinale che, utilizzata in corso di diete dimagranti, ha indotto epatotossicità. La tossicità da camedrio è stata correlata alla formazione di intermedi epatotossici che in condizioni metaboliche normali vengono detossificati dal glutatone ma che in carenza di glutatone, come si verifica durante il digiuno, sono in grado di manifestare i loro effetti [11]. Non a caso, dei 34 eventi riportati 32 utilizzavano il tè verde a scopo dimagrante, mentre negli altri due il tè verde era utilizzato per il trattamento del glaucoma, ma si trattava di soggetti in cui l'età rappresentava un ulteriore fattore di rischio.

■ GLI ASPETTI FARMACOGNOSTICI

Gli effetti avversi a prodotti a base di piante medicinali e loro derivati possono dipendere da diversi fattori, alcuni intrinseci alla droga stessa altri connessi alle modalità di preparazione e di impiego. Le furanocumarine, sostanze contenute in diverse piante della famiglia delle Asteraceae (*Angelica archangelica* L., *Pimpinella anisum* L., ecc.), i lattoni sesquiterpenici contenuti in piante come la camomilla (*Anthemis nobilis* L.) o il tarassaco (*Taraxacum officinale* Weber) o gli acidi ginkgolici contenuti nel ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) possono indurre, soprattutto in soggetti predisposti, reazioni allergiche [12,13]. Gli alcaloidi pirrolizidinici, contenuti nella tussilagine (*Tussilago farfara* L.) e nella consolida maggiore (*Symphytum officinale* L.), possono risultare, a determinati dosaggi, epatotossici ed epatocancerogeni [14]. Altre sostanze vegetali come il saffrolo, il metileugenolo e l'estragolo, sono considerate genotossiche e cancerogene, tanto che il loro uso come additivi alimentari è regolamentato [15]. Effetti avversi possono derivare dalla mancanza dei requisiti di qualità del prodotto: sostituzione, adulterazione e contaminazione. La sostituzione in miscele dimagranti della droga cinese *Stephania tetrandra* S. Moore con l'*Aristolochia fangji* Wu è stata causa di numerosi episodi di nefrotossicità per la presenza in quest'ultima di acidi aristolochici nefrotossici. Campioni di droghe cinesi sono risul-

tati adulterati con caffeina, idroclorotiazide, paracetamolo, ecc. [16]; miscele di piante cinesi usate a scopo dimagrante sono risultate contenere sibutramina [17], inoltre è stata osservata la presenza di inibitori sintetici della fosfodiesterasi 5 in prodotti erboristici commercializzati per la disfunzione erettile [18]. Sono riportate anche contaminazioni di droghe vegetali, soprattutto in prodotti di provenienza asiatica, con metalli pesanti [19]. Altri tipi di contaminazione possono riguardare la presenza di residui di pesticidi o di tossine come le aflatossine prodotte da muffe durante la conservazione, o di microrganismi, patogeni e non [20].

Va detto che le reazioni avverse dovute a scarsa qualità del prodotto sono del tutto evitabili con un attento controllo di qualità.

La maggior parte delle reazioni avverse, tuttavia, deriva da un uso non corretto dei preparati erboristici. Essendo questi considerati sicuri e non alla stregua di veri farmaci, vengono generalmente assunti per automedicazione, quindi al di fuori di ogni forma di controllo medico.

In questo contesto un problema che oggi desta notevole preoccupazione è rappresentato dalle possibili interazioni farmacologiche che sempre più frequentemente si verificano in seguito all'assunzione di prodotti a base di piante medicinali in associazione a farmaci convenzionali [21,22]. Il problema è venuto alla luce allorché si è visto che in alcuni pazienti che assumevano farmaci come ciclosporina, indinavir, irinotecan, ecc. si verificavano episodi di rigetto di trapianti o aggravamento della patologia. Il ripetersi di questi episodi, anche con altri farmaci, ha portato ad analizzare attentamente il problema, arrivando a individuare la causa degli effetti avversi nella contemporanea somministrazione di iperico (*Hypericum perforatum* L.). Infatti alcuni dei componenti chimici dell'iperico inducono gli enzimi microsomiali deputati al metabolismo di molti farmaci, con conseguente abbassamento dei livelli ematici degli stessi e perdita di efficacia. L'iperico induce anche la glicoproteina P, una proteina transmembrana che espelle i farmaci dalla cellula, con conseguente riduzione dell'assorbimento o aumento dell'eliminazione degli stessi; anche questo contribuisce a ridurre i livelli ematici. Infine l'iperico, somministrato insieme a farmaci antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, ne ha potenziato l'effetto con un'interazione di tipo farmacodinamico che ha indotto crisi serotoninergiche [21]. A parte le interazioni farmacologiche dovute all'iperico, che sono sicuramente le più note, altre interazioni estremamente importanti sono oggi riportate; ad esempio l'assunzione di preparati a base di *Salvia miltiorrhiza* Bunge o di *Angelica sinensis* Diels può potenziare l'effetto anticoagulante di warfarin, esponendo il paziente a rischio di emorragia; l'assunzione di preparati di aglio (*Allium sativum* L.) può ridurre i livelli ematici di farmaci antivirali quali saquinavir, rendendo inefficace

la terapia, mentre il ginkgo ha provocato episodi di emorragia in seguito all'assunzione contemporanea di antinfiammatori non steroidei o anticoagulanti e ha prodotto eccessivo sanguinamento in seguito a intervento chirurgico [22,23].

■ CONSIDERAZIONI

Da quanto detto appare evidente che i prodotti erboristici possono indurre effetti avversi. Questi effetti vengono generalmente sottovalutati per una serie di motivi:

- **concetti errati negli utenti.** I prodotti a base di piante medicinali sono considerati sicuri perché di origine naturale, quindi validati dal "test del tempo". Ciò può essere vero per preparati come infusi, decotti e altre semplici preparazioni tradizionali, ma anche in questo caso è necessario che il prodotto utilizzato risponda a requisiti di qualità, quindi che non sia sofisticato o adulterato o contaminato. Spesso però vengono utilizzati preparati elaborati quali estratti secchi, la cui composizione quali-quantitativa, per la loro modalità di preparazione, si discosta molto dalla composizione della droga di partenza, quindi si configurano come prodotti diversi, la cui sicurezza d'impiego non è stata valutata e per i quali il "test del tempo" non è applicabile. Considerando sicuri questi prodotti, un paziente, in presenza di un effetto avverso, non ritiene sia da imputare al prodotto vegetale, quindi non ne informa il medico, come non lo informa se, in corso di un trattamento farmacologico, assume contemporaneamente prodotti erboristici o integratori;
- **scarsa informazione da parte del medico.** Il medico, di fronte a richieste del paziente, nella maggior parte dei casi non è in grado di fornire una corretta informazione circa l'uso di questi prodotti, non avendo una formazione professionale specifica sull'argomento. Infatti nel curriculum del corso di laurea in Medicina non è previsto l'insegnamento della fitoterapia o della farmacognosia, che di essa rappresenta la base: questa è una lacuna che andrebbe colmata;
- **il sistema di farmacovigilanza italiano raccoglie soltanto segnalazioni su prodotti registrati come farmaci, pertanto effetti avversi a integratori sfuggono ad esso.**

Per ovviare a quest'ultimo inconveniente dal 2002 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e con il supporto di altre Istituzioni quali l'Università "Sapien-

za" di Roma ha organizzato e coordina un sistema di raccolta di queste segnalazioni. Le segnalazioni vengono effettuate mediante una scheda appositamente messa a punto, scaricabile dal sito www.epi-centro.iss.it da chiunque osservi una reazione avversa da prodotti erboristici o integratori alimentari; la scheda deve essere inviata via fax all'ISS. Le schede vengono raccolte ed esaminate da un team di esperti in fitoterapia, farmacognosia, epidemiologia, ecc. al fine di stabilire il giudizio di imputabilità della reazione al prodotto. In alcuni casi vengono effettuate verifiche sperimentali sui prodotti oggetto di segnalazione (quando reperibili) al fine soprattutto di escludere una tossicità dovuta a scarsa qualità del prodotto stesso. In alcuni casi particolari sono stati intrapresi provvedimenti, quali ad esempio il ritiro del prodotto dal commercio. Tramite questo sistema dal 2002 ad oggi sono state raccolte circa 350 segnalazioni; un terzo circa ha richiesto l'ospedalizzazione. Le reazioni segnalate riguardano soprattutto l'apparato cutaneo (reazioni allergiche), l'apparato gastrointestinale, il sistema nervoso e l'apparato respiratorio [24]. I prodotti oggetto di segnalazione erano assunti principalmente per infezioni alle alte vie respiratorie (es. propoli), sovrappeso, ansia, insonnia e depressione, e per problemi gastrointestinali (stipsi, dispepsia). Alcune reazioni da prodotti a base di *Coleus forskolii* Briq., usati come dimagranti, erano dovute alla contaminazione con sostanze atropinosimili, mentre casi di tachicardia o di aritmia con torsione di punta erano imputabili alla presenza di *Ephedra sinica* Stapf che contiene efedrina o di *Citrus aurantium* L. che contiene sinefrina. Casi di ipertiroidismo erano associati alla somministrazione di *Fucus* spp., anch'esso usato come dimagrante e contenente iodio. Infine un caso fatale di insufficienza epatica era correlato all'uso del prodotto contenente *Garcinia cambogia* (Gaertn.) Desr. in associazione a montelukast, per il quale sono riportate reazioni avverse di tipo epatotossico.

■ CONCLUSIONI

L'uso di prodotti erboristici è oggi ampiamente diffuso in larghe fasce della popolazione. Questi preparati possono essere senz'altro utili, soprattutto in disturbi lievi in cui non è necessario ricorrere alla terapia farmacologica, tuttavia il loro impiego può essere correlato a reazioni avverse. Tali reazioni sono generalmente dovute all'uso di prodotti di scarsa qualità, o di preparati molto diversi da quelli tradizionali per modalità di preparazione, o all'uso di essi in associazione con farmaci convenzionali, e si verificano soprattutto in seguito all'assunzione per automedicazione.

Per evitare tali reazioni non bisogna scoraggiare aprioristicamente l'uso di questi prodotti come spesso avviene, ma è necessario che il personale sanitario, in particolare il medico, familiarizzi con essi e conosca la loro utilità e i loro limiti, in modo da venir incontro alle richieste del

paziente e saperlo indirizzare a un uso razionale degli stessi, scoraggiando al contempo l'auto-medicazione. In presenza di una reazione avversa da prodotti erboristici è necessario segnalare, al fine di ampliare le conoscenze sulla loro sicurezza d'impiego.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Harikumar KB, Nimita CV, Preethi KC, Kuttan R, Shankaranarayana ML, Deshpande J. Toxicity profile of lutein and lutein ester isolated from marigold flowers (*Tagetes erecta*). *Int J Toxicol* 2008; 27: 1-9
2. Onyema OO, Farombi EO, Emerole GO, Ukoha AI, Onyeze GO. Effect of vitamin E on monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Indian J Biochem Biophys* 2006; 43: 20-4
3. Beştaş A, Kahramanoglu M, Erhan OL, Bolat E, Ozercan I, Gürsu F et al. The role of the antioxidants lycopene and vitamin E in the prevention of halothane-induced hepatotoxicity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30: 627-31
4. Bruneton J. Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal Plants. Paris: Lavoisier Publishing, 1999
5. Dufresne CJ, Fanworth ER. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 404-21
6. Shula Y. Tea and cancer chemoprevention: a comprehensive review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8: 155-166
7. Wolfram S. Effects of green tea and EGCG on cardiovascular and metabolic health. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 373S-388S
8. Kao YH, Chang HH, Lee MJ, Chen CL. Tea, obesity, and diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50: 188-210
9. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 331-41
10. Schmidt M, Schmitz HJ, Baumgart A, Guédon D, Netsch MI, Kreuter MH et al. Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 307-14
11. Castot A, Larrey D. Hepatitis observed during a treatment with a drug or tea containing Wild Germander. Evaluation of 26 cases reported to the Regional Centers of Pharmacovigilance. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 916-22
12. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD, Newall CA. Herbal Medicines. London: Pharmaceutical Press, 2007
13. Jaggy H, Koch E. Chemistry and biology of alkylphenols from *Ginkgo biloba* L. *Pharmazie* 1997; 52: 735-8
14. Mei N, Guo L, Fu PP, Heflich RH, Chen T. Mutagenicity of comfrey (*Symphytum officinale*) in rat liver. *Br J Cancer* 2005; 92: 873-5
15. Rietjens IM, Boersma MG, van der Woude H, Jeurissen SM, Schutte ME, Alink GM. Flavonoids and alkenylbenzenes: mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk. *Mut Res* 2005; 574: 124-38
16. Koh HL, Woo SO. Chinese proprietary medicine in Singapore: regulatory control of toxic heavy metals and undeclared drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 351-62
17. Jung J, Hermanns-Clausen M, Weinmann W. *Forensic Sci Int* 2006; 161: 221-2
18. Poon WT, Lam YH, Lai CK, Chan AY, Mak TW. Analogues of erectile dysfunction drugs: an under-recognised threat. *Hong Kong Med J* 2007; 13: 359-63
19. Ang HH, Lee KL. Evaluation of mercury contamination in *Smilax myosotiflora* herbal preparations. *Int J Toxicol* 2007; 26: 433-9
20. Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere* 2003; 52: 1361-71
21. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65: 1239-82
22. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 1063-120
23. Fugh-Berman A. Herbs and dietary supplements in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Prev Cardiol* 2000; 3: 24-32
24. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro PA, Calapai G, Firenzuoli F et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoevid Drug Saf* 2008; 17: 626-35

CORRESPONDING AUTHOR

Prof.ssa Gabriela Mazzanti, e-mail: gabriela.mazzanti@uniroma1.it